

Dissertação | Artigo De Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado Em **Medicina**

ESÓFAGO DE BARRETT: O PAPEL DA TERAPÊUTICA ENDOSCÓPICA

Catarina Lima da Silva

Orientador:

Dr. Ricardo Sigalho Küttner de Magalhães

Porto 2017

Esófago de Barrett: O Papel da Terapêutica Endoscópica

ESTUDANTE:

Catarina Lima da Silva

6º Ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Número de Aluno: 201106252

Número de Telemóvel: 916045352

Correio Eletrónico: catarlima@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

ORIENTADOR:

Dr. Ricardo Sigalho Küttner de Magalhães

Grau Académico: Licenciatura em Medicina

Título Profissional: Especialista em Gastroenterologia, Centro Hospitalar do Porto

Índice

Agradecimentos	3
Resumo	4
Abstract	5
Materiais e Métodos	6
Esôfago de Barrett	7
Patogénese	7
Epidemiologia.....	7
Diagnóstico	8
Rastreio e Vigilância	10
Tratamento Farmacológico	11
Tratamento Endoscópico	11
Técnicas de Ressecção	12
Técnicas de Ablação.....	13
Abordagem da Displasia e Adenocarcinoma Precoce	15
Displasia de Baixo Grau	16
Displasia de Alto Grau	16
Adenocarcinoma.....	17
Tratamento Cirúrgico	18
Conclusão	20
Referências Bibliográficas.....	22
Anexos	26

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Küttner de Magalhães, pela disponibilidade, atenção e contributo para a minha formação.

Aos meus pais, o meu profundo agradecimento pelo apoio dado ao longo destes seis anos. Obrigada por toda a compreensão, incentivo, valores que me inculcaram e experiências que me permitiram viver.

Às minhas irmãs, pela paciência demonstrada nas épocas de exames.

Às minhas amigas, que tornaram todo este percurso mais fácil, emocionante e cheio de boas memórias.

Afinal passou mesmo a correr.

Resumo

Introdução: O Esófago de Barrett é uma condição metaplásica que se caracteriza por uma substituição do epitélio pavimentoso esofágico por epitélio colunar intestinal como forma de adaptação à presença crónica de ácido gástrico. O principal risco desta condição encontra-se na capacidade de transformação maligna podendo levar ao desenvolvimento de adenocarcinoma. As técnicas endoscópicas de vigilância do Esófago de Barrett e tratamento de alterações displásicas são essenciais para diminuir a mortalidade e morbilidade associadas.

Objetivo: Elaborar uma revisão bibliográfica sobre o papel dos vários tipos de terapêutica endoscópica no Esófago de Barrett, tanto nas displasias de baixo e alto grau, como no adenocarcinoma em estadio inicial.

Metodologia: A pesquisa foi realizada em inglês no *Pubmed – Medline* usando as seguintes palavras chave: “Esófago de Barrett”, “Endoscopia”, “Mucosectomia Endoscópica”, “Dissecção Endoscópica da Submucosa”, “Ablação Endoscópica”, “Displasia de Baixo Grau”, “Displasia de Alto Grau” e “Adenocarcinoma”. Foram selecionados artigos em inglês com base no título e conteúdo do resumo, publicados entre 1997 e 2017. As referências citadas nos artigos selecionados foram também revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais.

Desenvolvimento: No Esófago de Barrett a terapêutica endoscópica é de extrema importância na medida em que se observa uma diminuição da taxa de mortalidade e morbilidade associadas a esofagectomia. Apesar de alguma controvérsia entre alguns autores, todas as lesões com displasia devem ser tratadas com ressecção endoscópica da mucosa seguida de terapia de ablação do restante Esófago de Barrett. A maior parte dos adenocarcinomas estadio T1a também beneficiam desta terapêutica, contudo os doentes com adenocarcinoma em estadio T1b devem ser apresentados a uma equipa multidisciplinar para avaliar a necessidade de terapêutica adicional.

Conclusão: A terapêutica endoscópica nas lesões displásicas e em adenocarcinoma em estadio inicial decorrentes de Esófago de Barrett é de enorme importância na medida em que as taxas de eficácia são melhores e são evitadas altas taxas de mortalidade e morbilidade decorrentes de uma cirurgia agressiva. São diminuídos custos associados a internamentos e melhora-se a qualidade de vida do doente.

Palavras Chave: Esófago de Barrett ; Endoscopia ; Mucosectomia Endoscópica ; Dissecção Endoscópica da Submucosa ; Ablação Endoscópica ; Displasia de Baixo Grau ; Displasia de Alto Grau ; Adenocarcinoma.

Abstract

Introduction: Barrett's Esophagus is a metaplastic condition in which esophageal squamous mucosa is replaced by intestinal columnar epithelium as an adaption to the presence of the chronic gastric acid. The main risk associated with this condition is the ability for malignant transformation that may lead to the development of adenocarcinoma. As so, the endoscopic surveillance and treatment of dysplastic conditions are essential for a mortality and morbidity decrease.

Objectives: To provide a literature review concerning the role of the various types of endoscopic therapy in Barrett's Esophagus, both in low grade dysplasia and high grade dysplasia as well as in the early stages of adenocarcinoma.

Methods: The research was conducted in *Pubmed* - *Medline* using the following keywords: "Barrett's Esophagus", "Endoscopy", "Endoscopic Mucosa Resection", "Endoscopic Submucosal Dissection", "Endoscopic Ablation", "Low Grade Dysplasia", "High Grade Dysplasia" and "Adenocarcinoma". The selected articles were all published in English and were selected based on the title and content of the abstract, published between 1997 and 2017. References cited in the selected articles were also reviewed to identify additional sources of research.

Development: Barrett's Esophagus' endoscopic therapy is extremely important because it shows a lower mortality and morbidity rate than the ones associated with esophagectomy. All visible dysplastic lesions considered amenable to endoscopic therapy should be endoscopically removed and ablation therapy of the remaining Barrett's mucosa should be conducted. Most T1a adenocarcinomas also benefit from this therapy, however patients with stage T1b adenocarcinoma should be presented to a multidisciplinary team to assess the need for additional therapy.

Conclusion: Endoscopic therapy in dysplastic lesions and early stages adenocarcinoma associated with Barrett's Esophagus is of most importance as it avoids the high mortality and morbidity rates that result from aggressive surgery. The costs associated with hospital admissions are reduced and the patient's quality life is improved.

Key-words: Barrett's Esophagus ; Endoscopy ; Endoscopic Mucosa Resection ; Endoscopic Submucosal Dissection ; Endoscopic Ablation ; Low Grade Dysplasia ; High Grade Dysplasia ; Adenocarcinoma.

Materiais e Métodos

A pesquisa foi realizada em inglês no *Pubmed – Medline* usando as seguintes palavras chave: “Esôfago de Barrett”, “Endoscopia”, “Mucosectomia Endoscópica”, “Disseção Endoscópica da Submucosa”, “Terapia de Ablação”, “Displasia de Baixo Grau”, “Displasia de Alto Grau” e “Adenocarcinoma”. Foram selecionados artigos em inglês com base no título e conteúdo do resumo, publicados entre 1997 e 2017. As referências citadas nos artigos selecionados foram também revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais.

Esófago de Barrett

Patogénese

Como forma de adaptação a ambientes sempre em mudança, o corpo humano evoluiu no sentido de encontrar mecanismos de adaptação. A metaplasia é um deles, sendo que tem como objetivo proteger tecidos vulneráveis a ambientes hostis, substituindo uma célula totalmente diferenciada por outro tipo de célula igualmente diferenciada.[1] O Esófago de Barrett é uma condição em que o epitélio pavimentoso estratificado normal do esófago é substituído por um epitélio colunar do tipo intestinal anormal com predisposição para transformação maligna.[2] No que concerne as *guidelines* do *British Society of Gastroenterology*, a presença de epitélio colunar é suficiente para a definição desta patologia[3]. Porém, as *guidelines* do *American College of Gastroenterology* indicam que a identificação de células caliciformes, característica de epitélio intestinal, é obrigatória para o seu diagnóstico correto.[4] A principal causa apontada é o ácido gástrico na Doença do Refluxo Gastro-esofágico que agride a mucosa esofágica e promovem a inflamação, havendo alterações na expressão de fatores de transcrição chave do desenvolvimento celular (processo chamado transdiferenciação) e assim uma reparação do epitélio através da metaplasia.[5, 6]

Epidemiologia

A prevalência de Esófago de Barrett nos países ocidentais encontra-se entre 1,6 a 6,8%.[2, 7]. Dentro dos vários fatores de risco é de destacar o sexo masculino, raça caucasiana, idade superior a 50 anos, obesidade central, tabaco e a Doença do Refluxo Gastro-esofágico (que pode atingir uma incidência de 25% no mundo ocidental[8]). Apesar da metaplasia intestinal não constituir qualquer perturbação sintomática para o doente, o principal risco encontra-se na capacidade de transformação em displasia de baixo grau, progredindo para displasia de alto grau até originar adenocarcinoma esofágico. Como a metaplasia de Barrett constitui então uma condição pré-neoplásica é imperativo uma mudança no estilo de vida do doente eliminando fatores de risco existentes para o seu surgimento inicial no indivíduo de risco e para a transformação maligna.[6] (Figura 1). O risco de progressão para adenocarcinoma a partir de metaplasia de Barrett varia entre os vários estudos realizados, sendo uma meta-análise publicada fixa esse valor em 0,3% ao ano.[9] No caso da displasia de baixo grau, o seu risco de progressão para adenocarcinoma situa-se em 0,54% ao ano[10], enquanto que esse valor aumenta para 6% ao ano quando se trata de displasia de alto grau.[11] A maioria dos doentes que se apresenta com Esófago de Barrett acaba por morrer devido a outras causas não relacionadas com esta patologia.[12]

Diagnóstico

O Esófago de Barrett é normalmente assintomático ou associado a sintomas da Doença do Refluxo Gastro-esofágico como a pirose, sendo que o diagnóstico é realizado através da endoscopia e histologia.[1]

Atualmente, o método de diagnóstico *gold standard* é a endoscopia digestiva alta utilizando um endoscópio de luz branca de alta resolução.[3, 13] O diagnóstico é definido pela observação clara endoscópica de uma lesão com uma coloração rosa-salmão, proximal à junção gastro-esofágica (≥ 1 cm, M nos Critérios de Praga).[3] É particularmente importante saber distinguir uma zona de metaplasia de uma Linha Z irregular, devendo o médico orientar-se pelo topo proximal das pregas longitudinais gástricas. A medição do comprimento e forma do segmento afetado deve ser feita usando uma metodologia padrão para evitar erros de comunicação entre clínicos na avaliação do risco e diagnóstico de adenocarcinoma.[3] Essa metodologia surgiu com a classificação de Praga que permite descrever o Esófago de Barrett baseando-se no seu tamanho circunferencial e de extensão máxima desde a linha de junção gastro-esofágica (que representa a linha de referência), apresentando-se como CnMn, sendo que *n* se representa em centímetros. [14] Além disso, outras informações devem ser transmitidas no relatório como a distância do hiato diafragmático à junção gastro-esofágica, a existência de ilhotas de Barrett e de lesões visíveis.[3] A classificação das lesões visíveis deve ser feita usando a Classificação de Paris, descrevendo a lesão como polipóide (pendiculada [0-Ip] ou séssil [0-Is] [Figuras 2 e 3]) ou não polipóide (ligeiramente elevada [0-IIa] (Figuras 4 e 5), plana [0-IIb], deprimida [0-IIC] ou ulcerada [0-III]), sendo que esta descrição é de extrema importância na medida em que se associa a um valor prognóstico: os tipos 0-Is, 0-IIc e 0-III apresentam-se com um risco mais elevado de neoplasia invasiva (com 25% de invasão da submucosa).[15]

De acordo com as *guidelines* do *American College of Gastroenterology*, é necessária uma confirmação histológica da suspeita de Esófago de Barrett e devem ser realizadas no mínimo 8 biópsias em locais aleatórios, nos quatro quadrantes do esófago. No caso de segmentos com extensão até 2 cm o número de biópsias pode ser reduzido para 4 por centímetro circunferencial e 1 biópsia por centímetro de lingueta. Histologicamente deve ser visível a metaplasia intestinal – epitélio colunar com células caliciformes. Na existência de lesões visíveis devem ser realizadas 2 biópsias dirigidas à área em questão antes da colheita em áreas aleatórias de metaplasia de Barrett.[4] As *guidelines* da *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* indicam que devem ser realizadas biópsias aleatórias nos quatro quadrantes do esófago, a cada 2 centímetros de Esófago de Barrett não displásico, começando na extremidade proximal

das pregas gástricas. A presença de epitélio colunar metaplásico é suficiente para o diagnóstico histológico. Além disso, devem ser recolhidas biópsias de todas as lesões visíveis existentes.[16]

Se histologicamente houver evidência de displasia / adenocarcinoma é essencial usar uma classificação padrão para uniformizar a terminologia diagnóstica na comunidade médica e proceder à quantificação de risco. A Classificação de Viena é mais utilizada e apresenta 6 grupos:

- 1. Negativo para displasia:** Está incluído o epitélio normal, epitélio metaplásico reativo ou regenerativo, mucosa que mostre alterações reativas ou regenerativas (incluindo aumento nuclear, núcleo hipercromático ou nucléolos proeminentes).
- 2. Indefinido para displasia:** Esta categoria é usada para descrever os casos em que as características morfológicas encontradas não permitem distinguir entre processos reativos ou inflamatórios e atipia. É importante referir que este diagnóstico não exclui displasia de qualquer grau, porém o grau de incerteza não permite fazer o diagnóstico. Pode ser devido a fatores técnicos, inflamação severa ou ulceração.
- 3. Displasia de baixo grau:** A arquitetura glandular está relativamente preservada e o diagnóstico é realizado com base na atipia citológica. Normalmente apresenta uma aparência citológica adenomatosa com núcleos alongados, aumentados e hipercromáticos. Pode existir evidência de perda de “maturação superficial” (presença de atipia citológica nas glândulas mais profundas), sendo o melhor marcador para distinguir displasia propriamente dita de atipia regenerativa. Um tipo não-adenomatoso (foveolar) pode ser visto ocasionalmente.
- 4a. Displasia de alto grau (incluindo carcinoma in situ):** A diferença entre displasia de alto e baixo grau é baseada nas alterações da arquitetura com atipia nuclear mais marcada. Podem ser acompanhadas por alterações marcadas como superfície papilar e com vilosidades, em conjunto com ramificações. Podem ser observados papilas intraluminais e padrões cribiformes e em ponte. Há um aumento de mitoses atípicas nos níveis superiores das criptas, depleção de mucina e perda de polaridade nuclear. A displasia de alto grau pode ser acompanhada por inflamação. Pode ser dividido em adenomatosa ou não-adenomatosa.

4b. Carcinoma intramucoso: Lesão em que células neoplásicas penetraram na base da membrana e invadiram a lâmina própria e a *muscularis mucosae*, sem invasão da submucosa. Podem ser vistas glândulas anguladas abortivas, um padrão de anastomoses entre glândulas sem fim, um arranjo cribiforme muito complexo e infiltração de células únicas.

5. Adenocarcinoma invasor da submucosa: Invasão inequívoca da submucosa e estruturas mais profundas, por vezes acompanhada e caracterizada por resposta desmoplásica no tecido estromal. [3]

Rastreio e Vigilância

Como já foi referido anteriormente, a taxa de progressão de Esófago de Barrett para adenocarcinoma é de 0,3% ao ano, sendo evidentemente um risco que não pode ser desvalorizado tendo em conta a mortalidade e morbilidade associada a este tipo de neoplasia.[9, 17, 18]

As orientações internacionais não consideram existir benefício médico e económico em realizar o rastreio populacional, mas indicam um subgrupo de doente no qual deve ser realizado: sexo masculino com sintomas crónicos e / ou frequentes de refluxo gastro-esofágico e dois ou mais fatores de risco (idade acima de 50 anos, caucasianos, obesidade central, tabagismo, história familiar de Esófago de Barrett ou adenocarcinoma esofágico).[3, 4, 19] Deve-se ter sempre em consideração que, apesar da Doença do Refluxo Gastro-esofágico ser um fator de risco para Esófago de Barrett e adenocarcinoma esofágico, não é um marcador sensível ou específico. Ou seja, apenas 5 a 15% dos doentes com sintomas crónicos têm Esófago de Barrett, enquanto que 50% dos doentes com Esófago de Barrett ou adenocarcinoma não se queixam de qualquer sintoma. Assim sendo, uma estratégia de rastreio baseada apenas em sintomas de Doença de Refluxo Gastro-esofágico pode não ser bem sucedida.[4, 20]

Em doentes com Esófago de Barrett diagnosticado há indicação para vigilância, que deve ser feita através de endoscopia digestiva alta utilizando um endoscópio de luz branca de alta definição. Quando não se identifica displasia a vigilância endoscópica será agendada de acordo com a extensão da metaplasia intestinal:

- Se extensão máxima ≥ 1 cm e < 3 cm deve ser agendada após 5 anos;
- Se extensão máxima ≥ 3 cm e < 10 cm deve ser agendada após 10 anos;
- Se extensão máxima ≥ 10 cm o doente deverá ser referenciado para um centro de referência para vigilância.

- Se o doente tiver mais de 75 anos de idade na sua última endoscopia, sem evidência de displasia, não devem ser realizadas mais endoscopias de vigilância.
- Se o doente obtiver o diagnóstico de “indefinido para displasia” deve otimizar terapêutica anti-refluxo e agendar endoscopia após 6 meses.

O diagnóstico histológico de qualquer grau de displasia deve ser sempre confirmado por um segundo patologista experiente. Doentes que apresentem qualquer grau de displasia confirmado pelo segundo patologista ou alguma lesão visível devem ser indicados para um centro de referência. [16]

Tratamento Farmacológico

Na prática clínica muitos médicos focam-se no alívio dos sintomas de Esófago de Barrett orientando o doente como se de uma Doença do Refluxo Gastro-esofágico se tratasse. Esta abordagem é baseada na certeza de que a primeira é uma causa da segunda atuando também como quimioprevenção para displasia de alto grau e adenocarcinoma.[21]

Assim, são utilizados fármacos das classes de antiácidos, antagonistas H2RA e inibidores de bomba de prótons, sendo que estes últimos apresentam a maior eficácia em diminuição dos sintomas apresentados e na eliminação de esofagite erosiva.[21, 22] Baseado numa meta-análise de estudos observacionais, constatou-se que os inibidores de bomba de prótons estão associados a uma diminuição de 71% de displasia de alto grau e adenocarcinoma em doentes com Esófago de Barrett. [23] Dentro do grupo dos inibidores de bomba de prótons não parece existir qualquer diferença de eficácia entre os vários tipos de fármacos [24] e uma terapêutica de manutenção de uma toma diária ou bidiária deve ser mantida indefinidamente mesmo após o alívio de sintomas.[4, 21, 23]

Tratamento Endoscópico

O tratamento endoscópico é o mais indicado nas lesões displásicas e estadios precoces de adenocarcinoma decorrentes de Esófago de Barrett. O objetivo é manter a integridade esofágica enquanto se eliminam as lesões supracitadas.[3] Comparando as taxas de mortalidade num grupo de doentes tratados com técnicas endoscópicas com outro grupo de doentes tratados com cirurgia percebemos que é menor no primeiro grupo (0,04% vs. 1,2% respetivamente).[25] No caso da taxa de morbilidade, estudos apontam para valores de 0% e 39%, respetivamente.[26] O custo-benefício é também um fator a ter em conta, sendo que é claramente melhor com o tratamento endoscópico de lesões decorrentes de Esófago de Barrett.[27]

Técnicas de Ressecção

Mucosectomia Endoscópica

Esta técnica deve ser realizada em doentes que se apresentem com lesões focais de displasia de baixo grau, displasia de alto grau ou neoplasia em estadio inicial. Doentes com lesões que se apresentam com invasão profunda da submucosa e com invasão vascular e linfática devem ser referenciadas para terapêutica adicional.[3]

Podem ser realizadas técnicas de mucosectomia assistida por *cap* ou assistida por laqueação. A técnica assistida por *cap* consiste na elevação da lesão através da injeção endoscópica da submucosa, sendo que a lesão é depois aspirada para o interior de um *cap* próprio com ansa pré-montada, laçada e removida com ansa corrente. Na mucosectomia assistida por laqueação é empregue um *kit* semelhante ao utilizado na laqueação de varizes esofágicas, procedendo-se à aspiração da lesão, libertação do elástico de borracha, sendo posteriormente laçada e removida com ansa com corrente. (Figura 6 e 7) [28] Quer numa técnica, quer na outra, em lesões de grandes dimensões, a ressecção terá de ser realizada em fragmentos e, deste modo, é fundamental que se proceda a uma boa inspeção dos bordos da escara devendo ser incluída uma pequena área de submucosa da escara prévia na ressecção seguinte, para que não existam pontes de mucosa entre escaras que levem a uma recidiva da displasia / adenocarcinoma. Estas duas técnicas foram comparadas por um ensaio randomizado e foi concluído que a mucosectomia assistida por laqueação é mais barata, requer menos tempo e leva a menos complicações (perfurações), porém com ela são obtidas peças mais pequenas, o que não tem relevância clínica. Assim a mucosectomia assistida por laqueação parece ser a mais indicada para a maioria das lesões enquanto que a mucosectomia assistida por *cap* poderá ser uma mais valia em lesões de configuração mais polipoide.[29]

Num estudo realizado em doentes com displasia de alto grau e adenocarcinoma em fase inicial foi constatada uma completa remissão das lesões ao final de 5 anos de *follow up* em 95% dos doentes tratados com ressecção endoscópica. 20% dos doentes desenvolveram, contudo, lesões metácronas durante esse período que terão sido resolvidas com terapêutica endoscópica.[30]

As vantagens desta técnica passam pela possibilidade do correto diagnóstico e estadiamento e por ser de baixo custo. Todavia, há que ter em conta que existe um alto risco de estenose em lesões extensas e circunferenciais.[3]

Disseção Endoscópica da Submucosa

A disseção endoscópica da submucosa é uma das novidades no tratamento do Esófago de Barrett. Tem como vantagem a possibilidade de remover em bloco lesões de maior dimensão e com margens negativas. Todavia, as desvantagens prendem-se com o tempo do procedimento devido à complexidade da técnica, com as complicações (hemorragia, perfuração, estenose), com a necessidade de endoscopistas altamente diferenciados e com o baixo número de estudos e ensaios realizados no contexto de Esófago de Barrett.[31]

Num estudo publicado em 2017 onde se comparava esta técnica com a mucosectomia endoscópica no tratamento para o Esófago de Barrett foi concluindo que a eficácia na eliminação da displasia foi alta e muito semelhante entre as duas técnicas, tal como a taxa de recorrência de displasia que se constatou equivalente e baixa. A disseção confirmou-se mais trabalhosa e com maior risco de complicações graves. [32]

Assim sendo, está indicada em casos seleccionados nomeadamente em doentes com lesões de dimensões superiores a 15 mm, tumores que demonstrem elevação da submucosa insuficiente e lesões com risco de invasão da submucosa. [33]

Técnicas de Ablação

Ablação com Radiofrequência

A radiofrequência é vastamente usada para ablação em Esófago de Barrett displásico. Consiste num método térmico em que se utiliza um gerador e cateteres incorporados com eléktodos bipolares, existindo vários tipos de cateteres. Normalmente são usados sistemas em balão para ablação circunferencial da lesão (Figura 8) ou sistemas em pá para ablação focal de uma língua de mucosa ou ilhotas residuais. (Figura 9)[34]

Num estudo randomizado em que se testou a eficácia da ablação com radiofrequência em lesões displásicas de 127 doentes concluiu-se foi atingida a erradicação completa da lesão em 86% dos doentes, sem diferença significativa entre displasia de alto grau ou baixo grau. Além disso, não existiu progressão da doença em 84% dos doentes tratados com esta técnica. [35] Uma revisão sistemática de 9 estudos com 429 doentes no total constatou há uma remissão completa de displasia e metaplasia em 71% a 100% e 46% a 100% respetivamente, à custa de pouco efeitos adversos.[36] No que concerne a displasia de alto grau e adenocarcinoma em fase inicial recomenda-se a ressecção endoscópica seguida de ablação por radiofrequência para melhores resultados.[37]

As vantagens desta técnica passam pela baixa taxa de efeitos adversos e uma ótima resposta ao tratamento. Porém, o preço elevado e os poucos dados de estudos a longo prazo podem ser fatores a ter em conta.[3] O resultado macroscópico pós-terapêutica com radiofrequência é notório na Figura 10.

Ablação com Crioterapia

Esta técnica foi reintroduzida recentemente com o *Cryoballoon Ablation System*, que utiliza um mecanismo de ablação através de óxido nítrico líquido. Uma sonda introduzida pelo endoscópio libertando o fluido criogénico focalmente através de um pequeno balão. Foi demonstrado num pequeno estudo com 39 doentes que é um método sem riscos e facilmente realizável, porém é necessária mais investigação para ser mais utilizado.[38]

Ablação com Terapia Fotodinâmica

Esta terapêutica envolve a administração intravenosa de um agente fotossensibilizante que é absorvido pelos tecidos (especialmente no neoplásico) antes da endoscopia. Estes são depois ativados com raios luminosos de um determinado comprimento de onda. [28] Apesar de existirem vários ensaios randomizados e de terem bons resultados a nível da neoplasia nodular, esta técnica está associada a uma taxa de erradicação de displasia de 40 a 70%.[3] Além disso, há relato de uma alta incidência de complicações como estenose e fotossensibilidade. [25] Esta técnica já se encontra em desuso atualmente. [28]

Ablação com Coagulação de Plasma de Árgon

Nesta técnica térmica sem contacto é usada uma sonda que é passada pelo canal acessório do endoscópio e é colocada a 1 / 1,5 mm da mucosa, utilizando gás árgon ionizado. [28]

Esta técnica tem sido usada em doentes com displasia de alto grau e alguns estudos apontam para uma eficácia de 86%.[39] As principais vantagens são o baixo custo e a disponibilidade, contudo, apenas se pode realizar durante um pequeno período de tempo e pode levar a destruição glandular. [3]

Novos ensaios mostraram que a associação de Coagulação com Plasma de Árgon com injeção submucosa de soro leva à redução da incidência de estenoses.[40]

Ablação com Terapia Laser

É usado um laser de fosfato de potássio titanílio que apresenta uma penetração tecidular permitindo um tratamento seguro da displasia esofágica, mesmo em modo de não contacto. A taxa de erradicação da neoplasia foi considerada de 100% porém é uma técnica em desuso devido às altas taxa de complicações.[41]

Abordagem da Displasia e Adenocarcinoma Precoce

O tratamento da displasia ou adenocarcinoma precoce pode envolver terapêutica endoscópica ou cirúrgica. Os avanços na terapêutica endoscópica nas últimas décadas tornaram mais alargadas as indicações para tratamento destas lesões no Esôfago de Barrett, resultando em mais doentes intervencionados endoscopicamente e menos através de cirurgia. As recomendações para o tratamento de doentes com lesões displásicas e adenocarcinoma precoce relacionadas com Esôfago de Barrett devem ser assumidas em contexto de equipas multidisciplinares (com um gastroenterologista, um cirurgião, um radiologista, um oncologista e um patologista especialistas em cancro esofágico), tendo em conta as co-morbilidades do doente, o seu estado nutricional, as suas preferências e escolhas e o estadió em que se encontra a lesão. Antes do início do tratamento, o doente deve ter a oportunidade de discutir todas as opções existentes para o seu caso.[42]

A endoscopia deve ser realizada com recurso a endoscópios de alta definição de luz branca, permitindo uma melhor definição de imagem e deteção até de alterações subtis da mucosa esofágica. O método é melhorado em muito quando é realizado por gastroenterologistas experientes em centros de referência. É feita uma abordagem cuidadosa e sistemática de todo o esôfago, com especial atenção à insuflação e desinsuflação e são eliminados fatores como o muco, a saliva e restos alimentares que podem prejudicar a observação, usando mucolíticos (N-acetilcisteína) e agentes anti-espuma (simeticone). [3, 43] Embora sem evidência sólida na taxa de deteção da displasia, também podem ser utilizados outros métodos como a cromoendoscopia (associada a corantes como o ácido acético e o azul de metileno), a cromoendoscopia virtual (que não necessita de corantes, criando uma imagem com recurso a de filtros de luz projetados evidenciando o padrão mucoso e vascular permitindo uma delimitação mais precisa de lesões (o efeito pode ser observado nas Figuras 3 e 5), a imagem de autofluorescência (que capta a atividade de substâncias fluorescentes quando estimuladas), a endomicroscopia de laser confocal (mostrando imagens *in vivo* da estrutura celular da mucosa e submucosa) e a espectroscopia (mostrando a estrutura tecidual usando infravermelhos. [3, 15]

Deve-se tentar identificar zonas irregulares que possam corresponder a áreas de maior risco neoplásico (por exemplo, nodularidades, ulceração, contorno irregular). [44] Se forem detetadas o próximo passo deverá ser a ressecção endoscópica e a terapêutica de ablação da restante mucosa metaplásica de Barrett. É

importante salientar que o diagnóstico de displasia requer sempre a confirmação por dois patologistas experientes. [45] (Figura 11)

Displasia de Baixo Grau

A displasia de baixo grau apresenta grande dificuldade no diagnóstico e uma história natural incerta. O seu diagnóstico claro está correlacionado com risco de progressão para adenocarcinoma, mas não era tido como certo que se deveria realizar alguma abordagem terapêutica. [3] Após um estudo recente em que se comparou doentes com displasia de baixo grau sujeitos a terapêutica endoscópica com doentes com displasia de baixo grau sujeitos apenas a vigilância de 6 em 6 meses, conclui-se que no primeiro grupo o tratamento diminuiu a taxa de progressão para displasia de alto grau e adenocarcinoma em 25% e o risco de progressão para adenocarcinoma em 7,4%. [46]

A literatura publicada mostra que a terapêutica endoscópica pode eliminar completamente a displasia de baixo grau. A terapia fotodinâmica, usada inicialmente, revelou-se muito eficaz no tratamento da displasia de baixo grau, com taxas de 88% de cura em alguns estudos, com poucos efeitos adversos e com baixas recidivas a longo prazo. [47] Também a ablação com radiofrequência pode ser utilizada pois apresenta-se com taxas de cura na ordem dos 95%. [48]

Atualmente parece existir consenso acerca da abordagem da displasia de baixo grau. Após o diagnóstico inicial deve existir uma segunda endoscopia para confirmação após 6 meses. Se se mantiver o diagnóstico, o doente deverá ser submetido a terapêutica endoscópica (Figura 11). Se for detetada lesão visível deve ser realizada ressecção endoscópica desta seguida de terapia de ablação da restante metaplasia de Barrett. Por outro lado, se não se identificar lesão visível deve proceder-se a ablação de toda a mucosa de Barrett. A completa erradicação da displasia e da metaplasia usando esta técnica foi respetivamente de 98% e 90% , sendo por isso vivamente recomendada. [49]

Displasia de Alto Grau

A maior parte das lesões displásicas de alto grau são planas e subtis apenas identificáveis por endoscopistas experientes. [50]

No caso das lesões visíveis de displasia de alto grau o plano terapêutico [51] deve passar pela exérese endoscópica da área em questão sendo a área de metaplasia

de Barrett posteriormente sujeita a tratamento com ablação endoscópica (Figura 12).[3, 4]

No que toca ao plano terapêutico em caso de displasia de alto grau sem lesão visível parece ser consensual que passa sempre pela ablação endoscópica (Figura 11).[3, 4, 52] No entanto, nos casos em que se obteve displasia de alto grau em biópsias aleatórias, que foram orientados para centros de referência, em cerca de 80% foi possível identificar uma lesão.[53-55]

A ablação com radiofrequência parece ser a técnica com melhor eficácia de erradicação de lesões de Barrett (80 a 90%), aliada a um perfil seguro e fácil de administrar. Também está associada a menor incidência de *burried glands* da metaplasia intestinal que a Ablação Fotodinâmica e a Coagulação de Plasma Árgon.[56-58] Mais de 20% dos doentes tratados apenas com ressecção endoscópica desenvolvem lesões metácronas no mesmo segmento em 2 anos.[30]

Adenocarcinoma

O tratamento para o adenocarcinoma envolve terapêutica endoscópica e cirúrgica. O sucesso de cada uma das técnicas deve ser avaliado em termos de mortalidade e morbilidade relacionadas com esta e em termos de sobrevivência a longo prazo.[42]

Apesar da esofagectomia continuar a ser um tratamento eficaz para o adenocarcinoma em Esófago de Barrett, está também associada a mortalidade e morbilidade significativas comparada com a terapia endoscópica. [59, 60] Foi demonstrada uma mortalidade de 1,2% num grupo cirúrgico comparado com 0,04% de mortalidade num grupo de terapêutica endoscópica.[25] Um estudo mais recente mostrou uma morbilidade menor no grupo com terapêutica endoscópica.[26]

No caso de se identificar uma lesão com nodularidade, ulceração ou outra irregularidade, esta deverá ser adequadamente avaliada por endoscopia e deverá ser decidido se a lesão é endoscopicamente ressecável, com base em endoscopia de alta definição e cromoscopia (eletrónica ou convencional) e classificação de Paris. (Figura 14)

Na prática clínica o médico pode não conseguir excluir um adenocarcinoma em estadio avançado baseando-se apenas nas lesões visíveis à endoscopia. Na maioria das circunstâncias não é necessário recorrer a outras técnicas adjuvantes, nomeadamente Tomografia Computarizada ou ecoendoscopia. Em caso de dúvida pode-se utilizar a ecoendoscopia como complemento. Porém, artigos publicados demonstram que, mesmo com recurso a mini sondas de alta-definição, a ecoendoscopia classifica de forma errada cerca de um terço dos adenocarcinomas.[61]

A terapia endoscópica para a neoplasia decorrente de Esôfago de Barrett foi desenvolvida na evidência da associação de T1a a baixas taxas de invasão linfática e, assim sendo, neste caso está recomendada a ressecção endoscópica da lesão visível com posterior ablação com radiofrequência da mucosa metaplásica restante.[62]

Tumores confinados à mucosa (T1a) apresentam uma melhor taxa de sobrevida ao fim de 5 anos uma taxa de ausência de recorrências (100 e 91% respetivamente) que os tumores que atingem a submucosa (60 e 58% respetivamente).[63]

No caso de se revelar um tumor T1bsm1 o tratamento endoscópico poderá eventualmente ser considerado suficiente se estiverem presentes fatores de bom prognóstico como a boa diferenciação e a ausência de invasão linfática e vascular, uma vez que nestes casos a associação a metástases nos gânglios linfáticos é baixa.[64, 65] Nem toda a literatura se encontra de acordo com esta situação [66] Contudo, pode ser uma opção viável para doentes com elevado risco cirúrgico. A atitude deve ser assumida em contexto de equipa multidisciplinar.[67] Um tumor em estadio T1sm2 ou T1sm3 deve ser referenciado para terapêutica adicional, como cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. (Figura 13) [3]

Tratamento Cirúrgico

No que concerne ao Esôfago de Barrett sem displasia o tratamento cirúrgico poderá passar uma cirurgia antirrefluxo, nomeadamente a funduplicatura laparoscópica (Nissen, Toupet ou Dor) ou cirurgia transtorácia. No caso de doentes obesos deve-se optar por cirurgia bariática – *bypass* gástrico.[1]

Vários ensaios tentaram determinar a existência de mais valia na cirurgia antirrefluxo na prevenção da displasia de alto grau e de adenocarcinoma e conclui-se que não existe diferença entre os grupos sujeitos a cirurgia e grupos sujeitos a tratamento farmacológico.[68] Porém, tendo em conta a baixa incidência de neoplasia maligna no Esôfago de Barrett a cirurgia não deve ser considerada como uma medida anti-neoplásica, sendo que as indicações para cirurgia vão ao encontro das indicações existentes no caso da Doença do Refluxo-Gastroesofágico.[4]

No que concerne à esofagectomia, esta apresenta um papel importante no tratamento de doentes com adenocarcinoma estadio T1b sm2-3, isolada ou em combinação com quimioterapia ou radioterapia. Em doentes com T1a ou T1b sm1 com prognóstico desfavorável (baixa diferenciação ou invasão linfovascular) a esofagectomia pode também representar uma opção viável. [4]

Atualmente existem algumas técnicas de esofagectomia sendo que deve ser escolhida aquela mais adequada ao tipo de lesão do doente e a que vai levar a menor morbidade. [3] A esofagectomia transhiatal evita a toracotomia, com baixa mortalidade intraoperatória (3%) e necessidade de internamento inferior a 1 semana em menos de 50% dos casos.[69] Porém, comparando as taxas de mortalidade perioperatória das várias opções cirúrgicas vemos que não há uma diferença significativa (2% vs. 4%). Devido à dificuldade em proceder a correta linfadenectomia esta técnica não parece ser a indicada para displasia de alto grau e neoplasia intramucosa.[70] A esofagectomia poupadora do nervo vago visa diminuir a diarreia e o *dumping* vagal pós-operatório característico deste tipo de intervenções contribuindo para uma diminuição do tempo de internamento e de incidência de complicações *major*. [71] A esofagectomia segmentar de Merendino também se apresenta como uma opção para displasia de alto grau em segmentos de Esófago de Barrett com menos de 3 cm.[3]

Um bom prognóstico dependerá das margens cirúrgicas da peça retirada (devendo ser R0), a não existência de invasão linfovascular e uma boa diferenciação.[64]

Conclusão

O Esôfago de Barrett apresenta uma prevalência considerável na população ocidental, associada a Doença do Refluxo Gastro-esofágico e fatores de risco como a obesidade, sexo masculino e tabagismo. Apesar de ser normalmente assintomático, o risco de 0,3% ao ano de transformação maligna leva a considerar vigilância através da endoscopia em alguns grupos com fatores de risco para o seu desenvolvimento e para a progressão para displasia ou adenocarcinoma. Desta forma, pretende-se diagnosticar uma displasia de menor grau possível para que seja realizado um tratamento adequado com o objetivo de cura.

A terapêutica endoscópica é o mais indicado em todos os casos de displasia e adenocarcinoma em estadios precoces, sendo que apresenta bons resultados tanto a nível de taxa de mortalidade, morbilidade e recidiva como a nível de custo-benefício.

Acerca da displasia de baixo grau, literatura publicada recentemente considera que as lesões visíveis detetadas devem ser sujeitas a uma técnica de ressecção endoscópica seguida de ablação da restante mucosa com metaplasia de Barrett. Se não se verificar a existência de lesão visível deverá proceder-se a ablação de toda a mucosa metaplásica de Barrett.

No caso da displasia de alto grau é unânime e enraizada a opinião da necessidade de tratamento fazendo também uma exérese endoscópica da área em questão, seguida de ablação com radiofrequência do resto da mucosa de Barrett. As lesões não visíveis de displasia de alto grau devem ser tratadas com terapia de ablação, todavia, quando obtidas em contexto de biópsias aleatórias e ao serem revistas por endoscopistas experientes, até em 80% dos casos são identificadas lesões subclínicas.

No que concerne ao tratamento do adenocarcinoma esofágico, cada caso deverá ser discutido em ambiente de equipa multidisciplinar, avaliando o estadio, as comorbilidades do doente e os benefícios da terapêutica endoscópica. No caso de lesões com irregularidades, deverão ser adequadamente avaliadas por endoscopia e deverá ser decidido se a lesão é endoscopicamente ressecável. Uma grande parte dos doentes com estadio T1a beneficia de ressecção endoscópica da lesão visível seguida de terapia de ablação com radiofrequência. O tratamento cirúrgico, quimioterapia ou radioterapia devem ser reservados para casos mais avançados de adenocarcinoma esofágico, estadio T1bsm1, podendo eventualmente o tratamento endoscópico ser considerado em casos de bom prognóstico.

Em conclusão, a terapêutica endoscópica no contexto de Esófago de Barrett é de enorme importância na medida em que são evitadas altas taxas de mortalidade e morbilidade decorrentes de uma cirurgia agressiva para um doente, são diminuídos custos associados a internamentos e melhora-se a qualidade de vida. A vigilância é essencial para a não existência de progressão de uma simples metaplasia de Barrett até um estadio de adenocarcinoma que impossibilite a intervenção endoscópica.

Referências Bibliográficas

1. Sabiston, D.C. and C.M. Townsend, *Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice*. 2012, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Feldman, M., L.S. Friedman, and L.J. Brandt, *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 2015: Elsevier Health Sciences.
3. Fitzgerald, R.C., et al., *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus*. Gut, 2014. 63(1): p. 7-42.
4. Shaheen, N.J., et al., *ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus*. Am J Gastroenterol, 2016. 111(1): p. 30-50; quiz 51.
5. Burke, Z.D. and D. Tosh, *Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer*. Curr Opin Genet Dev, 2012. 22(5): p. 494-9.
6. Spechler, S.J. and R.F. Souza, *Barrett's Esophagus*. New England Journal of Medicine, 2014. 371(9): p. 836-845.
7. Ronkainen, J., et al., *Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study*. Gastroenterology, 2005. 129(6): p. 1825-31.
8. Savarino, E., et al., *The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review*. Dis Esophagus, 2016.
9. Desai, T.K., et al., *The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis*. Gut, 2012. 61(7): p. 970-6.
10. Singh, S., et al., *Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis*. Gastrointest Endosc, 2014. 79(6): p. 897-909.e4; quiz 983.e1, 983.e3.
11. Rastogi, A., et al., *Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis*. Gastrointest Endosc, 2008. 67(3): p. 394-8.
12. Sikkema, M., et al., *Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. 8(3): p. 235-44; quiz e32.
13. Trivedi, P.J. and B. Braden, *Indications, stains and techniques in chromoendoscopy*. QJM: An International Journal of Medicine, 2013. 106(2): p. 117-131.
14. Sharma, P., et al., *The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria*. Gastroenterology, 2006. 131(5): p. 1392-9.
15. Thomas, T., et al., *High-resolution endoscopy and endoscopic ultrasound for evaluation of early neoplasia in Barrett's esophagus*. Surg Endosc, 2010. 24(5): p. 1110-6.
16. Weusten, B., et al., *Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement*. Endoscopy, 2017. 49(2): p. 191-198.
17. Pereira, A.D. and P. Chaves, *Low risk of adenocarcinoma and high-grade dysplasia in patients with non-dysplastic Barrett's esophagus: Results from a cohort from a country with low esophageal adenocarcinoma incidence*. United European Gastroenterol J, 2016. 4(3): p. 343-52.
18. Rugge, M., et al., *Barrett's Esophagus and Adenocarcinoma Risk: The Experience of the North-Eastern Italian Registry (EBRA)*. Annals of Surgery, 2012. 256(5): p. 788-795.
19. Fock, K.M., et al., *Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus*. Gut, 2016. 65(9): p. 1402-15.

20. Taylor, J.B. and J.H. Rubenstein, *Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus*. Am J Gastroenterol, 2010. 105(8): p. 1729, 1730-7; quiz 1738.
21. Katz, P.O., L.B. Gerson, and M.F. Vela, *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol, 2013. 108(3): p. 308-28; quiz 329.
22. Chiba, N., et al., *Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis*. Gastroenterology, 1997. 112(6): p. 1798-810.
23. Singh, S., et al., *Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis*. Gut, 2014. 63(8): p. 1229-37.
24. Gralnek, I.M., et al., *Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. 4(12): p. 1452-8.
25. Menon, D., et al., *Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy*. BMC Gastroenterol, 2010. 10: p. 111.
26. Zehetner, J., et al., *Endoscopic resection and ablation versus esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. 141(1): p. 39-47.
27. Boger, P.C., et al., *A UK-based cost-utility analysis of radiofrequency ablation or oesophagectomy for the management of high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. 32(11-12): p. 1332-42.
28. Mannath, J. and K. Ragunath, *Role of endoscopy in early oesophageal cancer*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016. 13(12): p. 720-730.
29. Pouw, R.E., et al., *Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia*. Gastrointest Endosc, 2011. 74(1): p. 35-43.
30. Pech, O., et al., *Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus*. Gut, 2008. 57(9): p. 1200-6.
31. Falk, G.W., *Endoscopic submucosal dissection for Barrett-associated neoplasia: is it ready for the endoscopist's toolbox?* Endoscopy, 2015. 47(2): p. 97-8.
32. Terheggen, G., et al., *A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia*. Gut, 2017. 66(5): p. 783-793.
33. Pimentel-Nunes, P., et al., *Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. Endoscopy, 2015. 47(9): p. 829-54.
34. Pouw, R.E., et al., *Radiofrequency ablation for total Barrett's eradication: a description of the endoscopic technique, its clinical results and future prospects*. Endoscopy, 2008. 40(12): p. 1033-40.
35. Shaheen, N.J., et al., *Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia*. N Engl J Med, 2009. 360(22): p. 2277-88.
36. Semlitsch, T., et al., *A systematic review of the evidence for radiofrequency ablation for Barrett's esophagus*. Surg Endosc, 2010. 24(12): p. 2935-43.
37. Phoa, K.N., et al., *Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II)*. Gut, 2016. 65(4): p. 555-62.
38. Scholvinck, D.W., et al., *Treatment of Barrett's esophagus with a novel focal cryoablation device: a safety and feasibility study*. Endoscopy, 2015. 47(12): p. 1106-12.
39. Attwood, S.E., et al., *Argon beam plasma coagulation as therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2003. 1(4): p. 258-63.
40. Manner, H., et al., *Erratum to: Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus*. Surg Endosc, 2016. 30(4): p. 1371.

41. Barr, H., N. Stone, and B. Rembacken, *ENDOSCOPIC THERAPY FOR BARRETT'S OESOPHAGUS*. Gut, 2005. 54(6): p. 875-884.
42. Allum, W.H., et al., *Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer*. Gut, 2011. 60(11): p. 1449-72.
43. Bennett, C., et al., *BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia*. Am J Gastroenterol, 2015. 110(5): p. 662-82; quiz 683.
44. Jayasekera, C., et al., *Added value of narrow band imaging and confocal laser endomicroscopy in detecting Barrett's esophagus neoplasia*. Endoscopy, 2012. 44(12): p. 1089-95.
45. Manner, H., et al., *Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. 11(6): p. 630-5; quiz e45.
46. Phoa, K.N., et al., *Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial*. Jama, 2014. 311(12): p. 1209-17.
47. Ackroyd, R., et al., *Eradication of dysplastic Barrett's oesophagus using photodynamic therapy: long-term follow-up*. Endoscopy, 2003. 35(6): p. 496-501.
48. Sharma, V.K., et al., *Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia*. Am J Gastroenterol, 2009. 104(2): p. 310-7.
49. di Pietro, M. and R.C. Fitzgerald, *Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia*. Gut, 2017.
50. Pech, O., et al., *Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions*. Endoscopy, 2007. 39(7): p. 588-93.
51. Bennett, C., et al., *Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process*. Gastroenterology, 2012. 143(2): p. 336-46.
52. Whiteman, D.C., et al., *Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma*. J Gastroenterol Hepatol, 2015. 30(5): p. 804-20.
53. Curvers, W.L., et al., *Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus*. Gastroenterology, 2010. 139(4): p. 1106-14.
54. Curvers, W.L., et al., *Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system*. Gut, 2008. 57(2): p. 167-72.
55. Kara, M.A., et al., *High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study*. Endoscopy, 2005. 37(10): p. 929-36.
56. Dunn, J.M., et al., *Radiofrequency ablation is effective for the treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus after failed photodynamic therapy*. Endoscopy, 2011. 43(7): p. 627-30.
57. Gray, N.A., R.D. Odze, and S.J. Spechler, *Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review*. Am J Gastroenterol, 2011. 106(11): p. 1899-908; quiz 1909.
58. Kelty, C.J., et al., *Endoscopic ablation of Barrett's oesophagus: a randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 20(11-12): p. 1289-96.

59. Pech, O., et al., *Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers*. Ann Surg, 2011. 254(1): p. 67-72.
60. Ell, C., et al., *Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer)*. Gastrointest Endosc, 2007. 65(1): p. 3-10.
61. Pech, O., et al., *Value of high-frequency miniprobes and conventional radial endoscopic ultrasound in the staging of early Barrett's carcinoma*. Endoscopy, 2010. 42(2): p. 98-103.
62. Prasad, G.A., et al., *Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus*. Gastroenterology, 2009. 137(3): p. 815-23.
63. Liu, L., et al., *Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. 29(8): p. 1079-85.
64. Alvarez Herrero, L., et al., *Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens*. Endoscopy, 2010. 42(12): p. 1030-6.
65. Westerterp, M., et al., *Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction*. Virchows Arch, 2005. 446(5): p. 497-504.
66. Barbour, A.P., et al., *Risk stratification for early esophageal adenocarcinoma: analysis of lymphatic spread and prognostic factors*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(9): p. 2494-502.
67. Vieth, M., et al., *Histological analysis of endoscopic resection specimens from 326 patients with Barrett's esophagus and early neoplasia*. Endoscopy, 2004. 36(9): p. 776-81.
68. Parrilla, P., et al., *Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus*. Ann Surg, 2003. 237(3): p. 291-8.
69. Orringer, M.B., et al., *Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned*. Ann Surg, 2007. 246(3): p. 363-72; discussion 372-4.
70. Hulscher, J.B., et al., *Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus*. N Engl J Med, 2002. 347(21): p. 1662-9.
71. Peyre, C.G., et al., *Vagal-sparing esophagectomy: the ideal operation for intramucosal adenocarcinoma and barrett with high-grade dysplasia*. Ann Surg, 2007. 246(4): p. 665-71; discussion 671-4.

Anexos

Fator	Fator de risco para Esôfago de Barrett	Fator de risco para Adenocarcinoma Esofágico
Idade avançada	Sim	Sim
Raça branca	Sim	Sim
Sexo masculino	Sim	Sim
Pirose crônica	Sim	Sim
Idade de início de sintomas <30	Sim	---
Esofagite erosiva	Sim	Sim
Obesidade intra-abdominal com distribuição de gordura	Sim	Sim
Síndrome metabólico	Sim	Sim
Tabagismo	Sim	Sim
História familiar	Sim	Sim
Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono	Sim	---
Baixo peso à nascença	Sim	Não
Parto pré-termo	Não	Sim
Consumo de carne vermelha e produtos processados	Sim	Sim
Vírus Papiloma Humano	Não	Sim
	Fator Protetor para Esôfago de Barrett	Fator Protetor para Adenocarcinoma Esofágico
Uso de anti-inflamatórios não esteróides	Sim	Sim
Uso de estatinas	Sim	Sim
Infeção com <i>Helicobacter Pylori</i>	Sim	Sim
Dieta rica em fruta e vegetais	Sim	Sim
Exposição a radiação ultravioleta ambiental	---	Sim
Amamentação em mulheres múltiparas	---	Sim
Estatura elevada	Sim	Sim

Figura 1 - Fatores de risco e fatores de proteção propostos para Esôfago de Barrett e Adenocarcinoma esofágico. Os traços indicam que os estudos não focaram esses fatores em questão ou que os fatores se apresentam como de risco ou protetores. (Adaptado de Spechler, Barrett's Esophagus. New England Journal of Medicine, 2014) [6]



Figura 2 - Esôfago de Barrett com lesão nodular. Paris 0-IS. Endoscopia de luz branca. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)

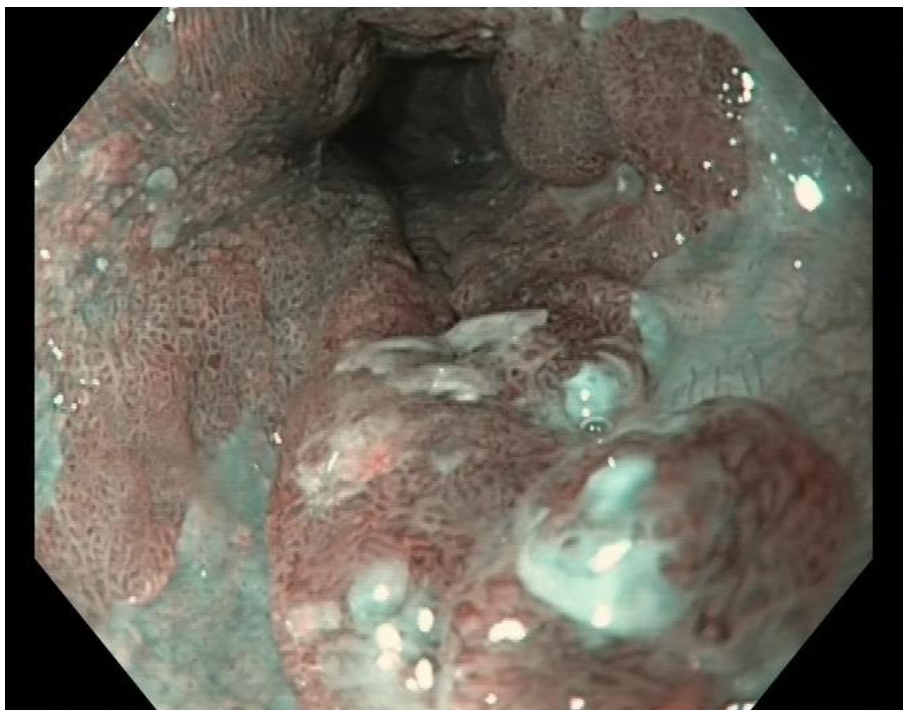


Figura 3 - Esôfago de Barrett com lesão nodular. Paris 0-IS. NBI. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)

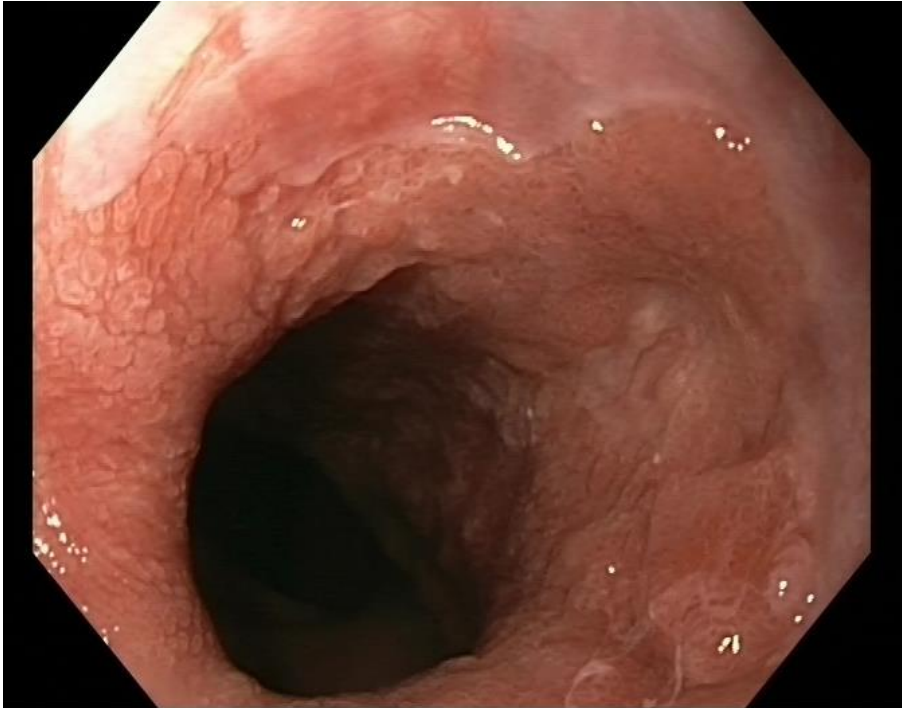


Figura 4 - Esôfago de Barrett com lesão Paris 0-IIa. Luz Branca. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)

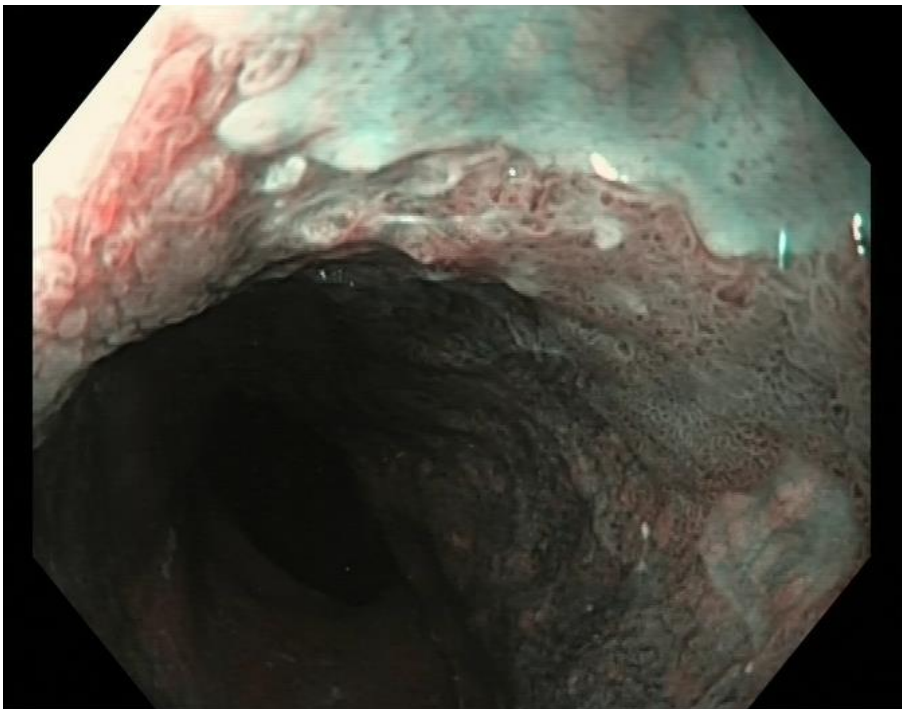


Figura 5 - Esôfago de Barrett com lesão nodular Paris 0-IIa, NBI. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)

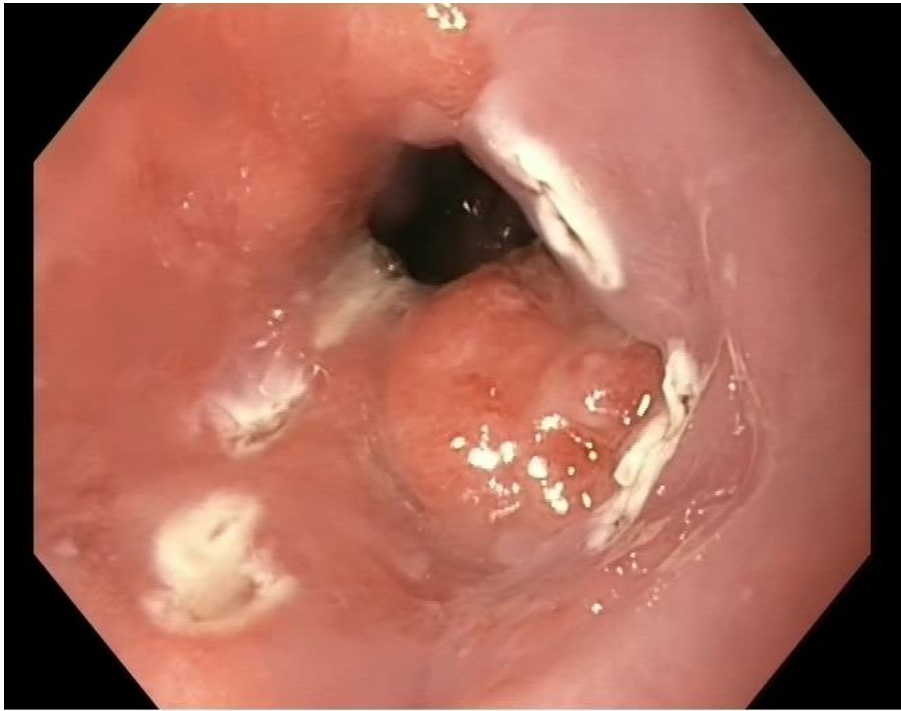


Figura 6 - Esôfago de Barrett com lesão nodular, com marcação para mucosectomia. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)

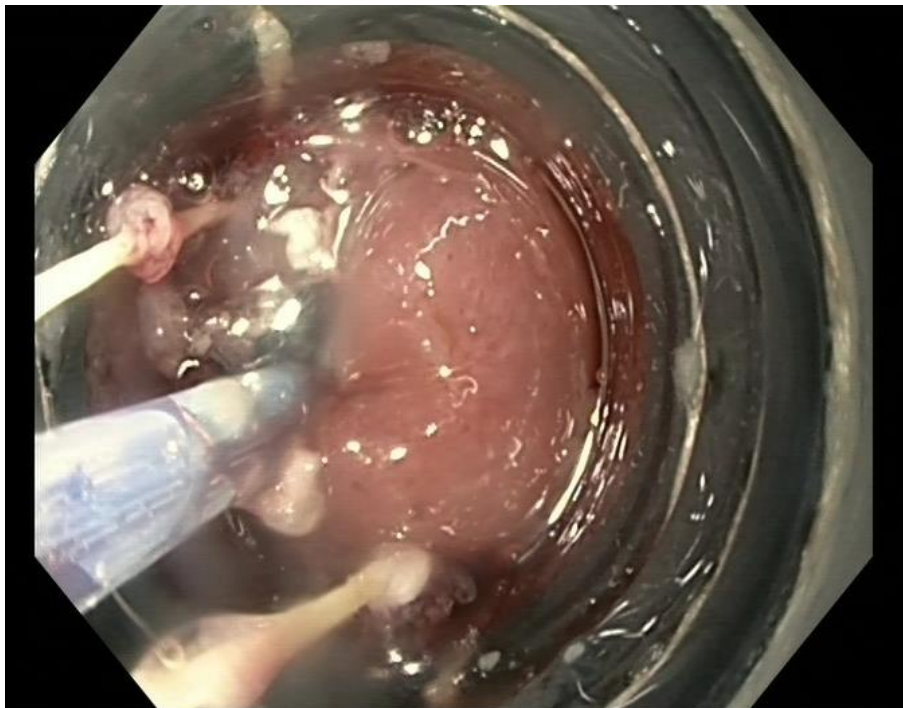


Figura 2 - Mucosectomia assistida por laqueação. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)



Figura 8 - Ablação com Radiofrequência usando um balão circular. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)



Figura 9 - Ablação com Radiofrequência com catéter. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)

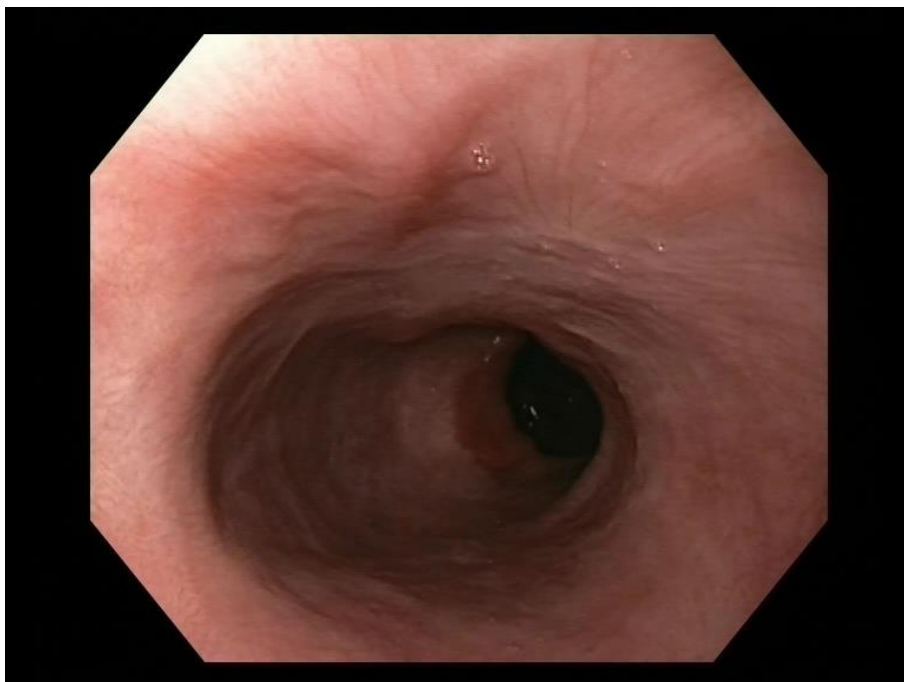


Figura 10 - Epitélio neopavimentoso após Ablação com Radiofrequência. (Imagem cedida por Dr. Ricardo Küttner de Magalhães.)

Esôfago de Barrett: O Papel da Terapêutica Endoscópica

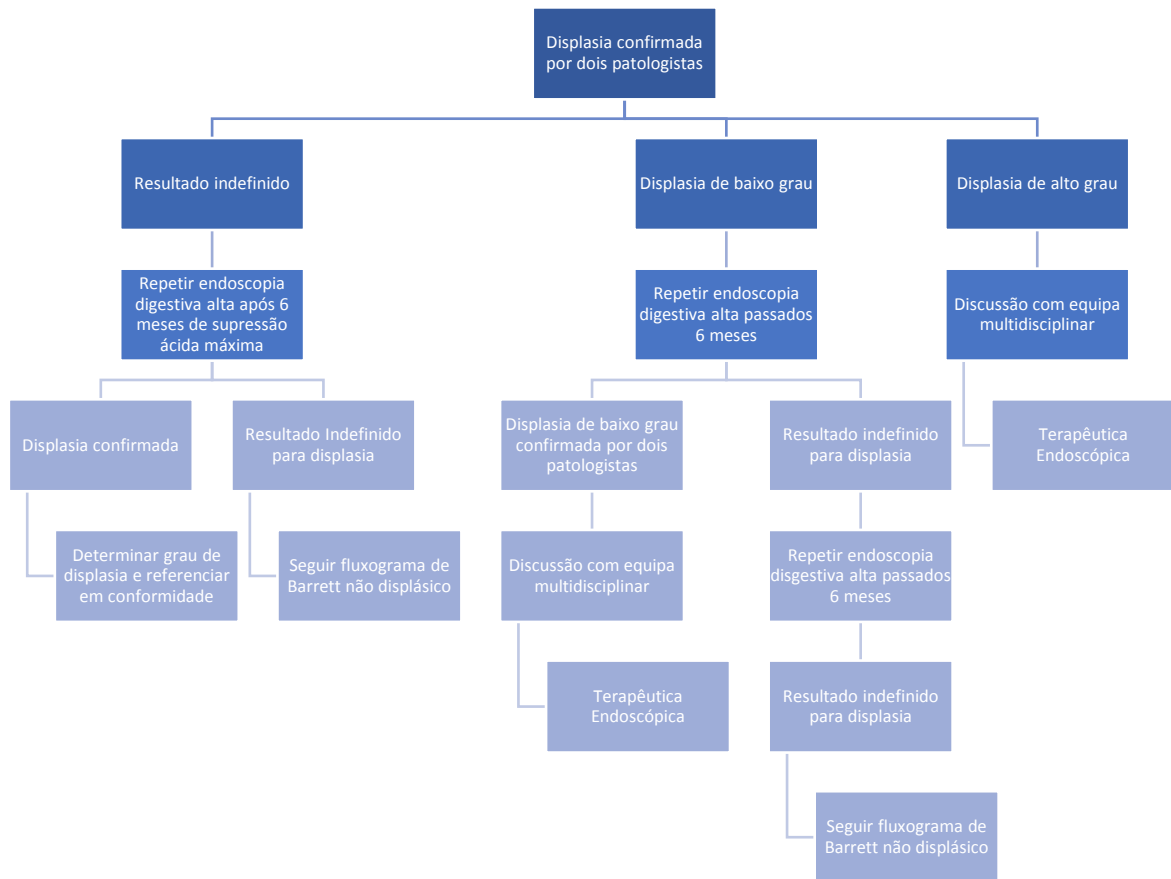


Figura 11 - Vigilância e procedimentos terapêuticos na displasia de Esôfago de Barrett. (Adaptado de di Pietro, Revised British Society of Gastroenterology Recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia, Gut, 2017) [49]

Esôfago de Barrett: O Papel da Terapêutica Endoscópica

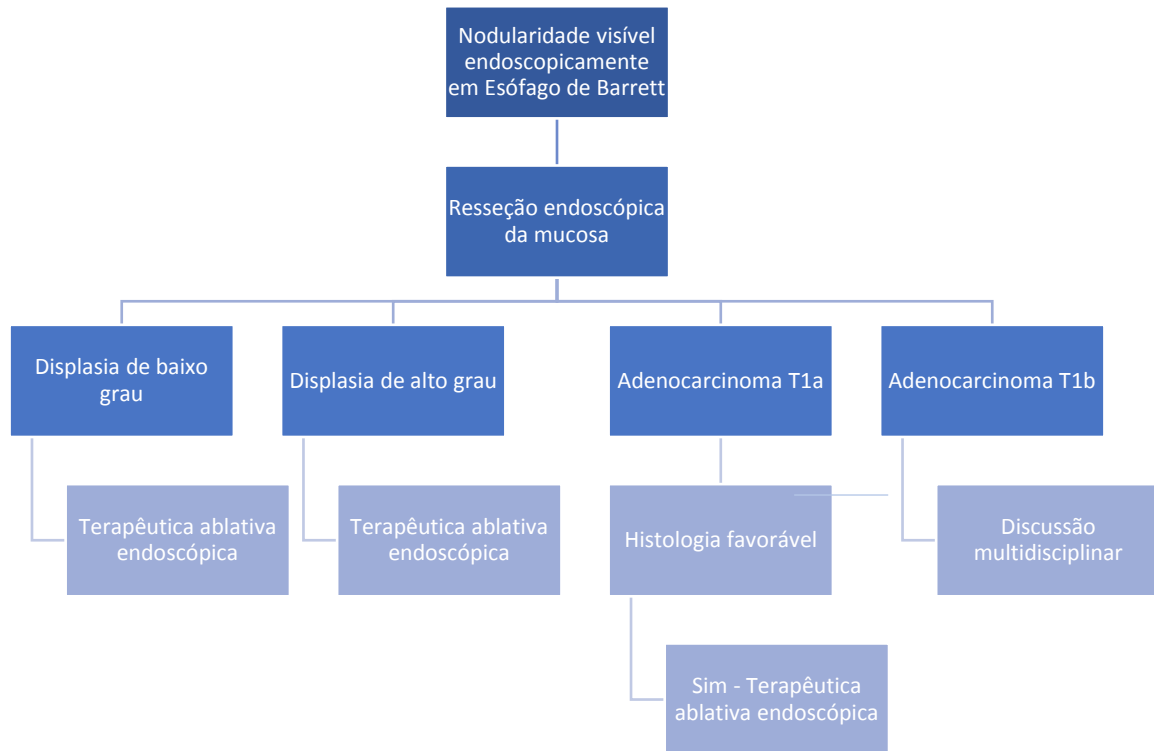


Figura 12 - Abordagem ao Esôfago de Barrett com lesões nodulares visíveis à endoscopia. (Adaptado de Shaheen, ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol, 2016) [4]

Esôfago de Barrett: O Papel da Terapêutica Endoscópica

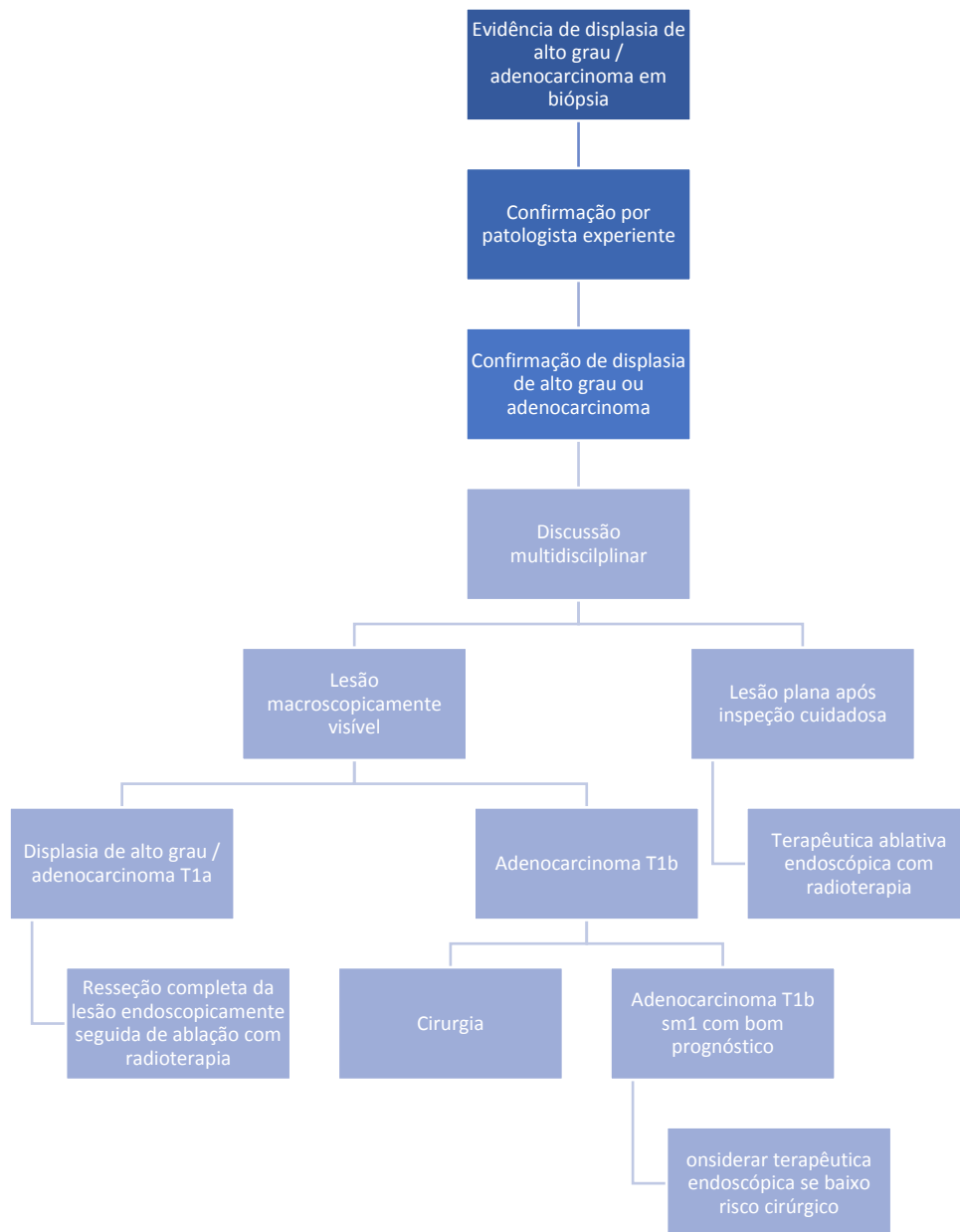


Figura 13 - Abordagem ao Esôfago de Barrett com lesões macroscopicamente visíveis. (Adaptado de Fitzgerald, British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut, 2014) [3]

Classe	Descrição
T1a <i>m1</i>	Carcinoma <i>in situ</i> ou com invasão questionável da membrana basal
<i>m2</i>	Invasão da lâmina própria
<i>m3</i>	Invasão da camada muscular
T1b <i>sm1</i>	Invasão do terço superior da submucosa em 500µm
<i>sm2</i>	Invasão do terço médio da submucosa
<i>sm3</i>	Invasão do terço inferior da submucosa

Figura 14 - Subclassificação do adenocarcinoma esofágico. (Adaptado de Fitzgerald, British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut, 2014) [3]